

ZUR PRÜFUNG
DER POTENTIELLEN FUNKTIONSRESERVE
DER NEBENNIERENRINDE
NACH MEHRMALIGEN ACTH-GABEN

von

HELMUT JENNINGER

1961

AUS DER II. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

ZUR PRÜFUNG DER POTENTIELLEN
FUNKTIONSRERVE DER NEBEN -
NIERENRINDE NACH MEHR -
MALIGEN ACTH - GABEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

H e l m u t J e n n i n g e r

aus

U l m - D o n a u

J a h r

1 9 6 1



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel

Dekan: Prof. Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 11. 4. 61

I N H A L T S Ü B E R S I C H T

I. <u>E i n l e i t u n g</u>	3-6
1. Allgemeines über die verschiedenen Möglichkeiten zur Prüfung der Nebennierenrindenfunktion durch parenterale A C T H - Gaben	3
2. Darstellung der erfaßten Harnmetaboliten	6
II. <u>M e t h o d i k</u>	7-13
A. Bestimmung der 17 - Ketosteroide	7
B. Bestimmung der 17 - ketogenen Steroide	8
C. Bestimmung der 17 - Hydroxy - Corticosteroide	8
D. Colorimetrie	9
1. Methodik	9
2. Eichkurve	10
E. Statistische Auswertung	13
III. <u>B e s p r e c h u n g d e r E r g e b n i s s e</u>	14-17
1. A C T H - Infusionstest bei 4 Probanden	14
2. A C T H - Depot i. m. während 3 Tagen	15
a) bei 12 Probanden ohne Farbkorrektur	
b) bei 13 Probanden mit Farbkorrektur	
3. A C T H - Depot i. m. während 4 Tagen	
bei 4 Probanden mit Farbkorrektur	15
4. Bestimmung der Nebennierenrindenmetaboliten am 4. Tag nach 3 tägiger A C T H - Depot - Gabe	16
5. Zusammenfassung der Ergebnisse bei allen 25 Probanden	16
6. Abbildungen und Tabellen	18-32
IV. <u>D i s k u s s i o n d e r L i t e r a t u r</u>	33-36
V. <u>L i t e r a t u r v e r z e i c h n i s</u>	37-38
VI. <u>Z u s a m m e n f a s s u n g</u>	39
VII. <u>L e b e n s l a u f</u>	40



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41555223_0064

1. Wie den meisten inkretorischen Drüsen so ist auch der Nebennierenrinde (NNR) als übergeordnetes Organ die Hypophyse vorgeschaltet. Im Hypophysenvorderlappen werden die glandotropen Hormone gebildet, die die Tätigkeit der Gonaden, NNR und Schilddrüse anregen. Es ist das adrenocorticotrope Hormon (ACTH), ein niedrig-molekulares Proteohormon, das die NNR zu gesteigerter Hormonproduktion anregt. Diese Erkenntnis hat dazu geführt, daß man, nachdem es gelungen war, das corticotrope Hormon in vitro herzustellen, Tests für das Reaktionsvermögen der NNR durch eine Corticotropin-stimulierung ausarbeitete. Die Ausscheidung der NNR - Metabolite im Urin steigt nämlich bei einer funktions-tüchtigen NNR ganz erheblich an. Es läßt sich also durch ihre quantitative Bestimmung im Urin nach einer ACTH - Belastung etwas über den Funktionszustand der NNR aus-sagen. Da das corticotrope Hormon ein Protein ist, muß es bei der exogen hervorgerufenen NNR - Stimulierung parenteral zugeführt werden. Dabei ist es aber wichtig zu wissen, daß es im Organismus durch Proteasen schnell unwirksam wird. Will man also die NNR über längere Zeit stimulieren, so muß man das ACTH in Form einer Dauer-tropfinfusion dem Organismus zuführen. Ein allgemein klinisch erprobter Test zur Stimulierung der NNR ist die langsame intravenöse ACTH - Infusion bei der dem Patienten 20 - 25 IE ACTH während einer Dauer von 4 - 10 h infundiert werden. Die Ausscheidung der NNR - Hormone wird 2 Tage vor der Infusion und 2 bzw. 3 Tage nachher im Urin bestimmt. Die Ergebnisse eines solchen "typischen" ACTH - Tests sind in Fig. 3 der Arbeit von D i s z f a l u s y (1) dargestellt.

Die Ausscheidung der 17 - Hydroxy - Corticosteroide steigt nach der Stimulation, wie aus der Abbildung ersichtlich ist, um das 2 1/2-fache des Ausgangswertes an und sinkt erst am 3. Tag nach der Belastung wieder bis zum Ausgangswert ab. Die ACTH - Infusion

wird von den meisten Autoren über eine Dauer von 4 Stunden verabreicht. Es ist der ACTH - Hormonspiegel also nur während dieser Zeit im Plasma konstant; anschließend an die Infusion wird der Ausgangspunkt des NNR - Hormonspiegels im Plasma nach wenigen Stunden wieder erreicht.

Es kann jedoch vorkommen, daß eine vierstündige Stimulierung nicht ausreicht, daß Patienten erst nach einer mehrmaligen Wiederholung der Infusion mit einer vermehrten Ausscheidung der Corticoide im Urin antworten (2).

Solche Maßnahmen sind ebenso wie eine Verlängerung der Infusionsdauer eine erhebliche Belastung für die Patienten.

Bei einer täglichen Wiederholung der Infusion zeigt sich, daß die einzelnen Werte noch weiterhin ansteigen (3); die NNR läßt sich mit einer einmaligen ACTH - Gabe mit 20 IE noch nicht maximal stimulieren.

Eine bessere Möglichkeit das Funktionsvermögen der NNR zu beurteilen und ein einfacherer klinischer Test als die ACTH - Infusion ist die Verabfolgung eines Depot ACTH - Präparates, das an drei aufeinanderfolgenden Tagen intramuskulär in einer Dosis von 20 IE den Patienten injiziert wird. Die Corticoidbestimmungen erfolgen bei diesen Versuchsserien 2 Tage bevor das Präparat gegeben wird und jeweils an den Tagen der Stimulierung. Der Vorteil dieses Testes gegenüber der ACTH - Infusion besteht darin, daß man bei dieser ACTH - Belastung während einer Dauer von 72 Stunden einen hohen konstanten Corticotropinspiegel aufrecht erhält, daß also die NNR lange maximal stimuliert wird und man so einen Einblick über die letzten Reserven der NNR erhält.

Von J ø r g e n s e n sind schon ähnliche Versuchsserien gemacht worden (9). Bei ihm erhielt jeder Proband vier Tage lang viermal täglich 20 IE "Aktin" i.m. (ACTH). Die maximalen Ausscheidungswerte der 17 - ketogenen Steroide liegen bei ihm zwischen 4.7 und 20 mal höher als der Ausgangswert und die entsprechenden Werte für 17 - Ketosteroide sind 1.4 bis 11 mal höher. Es erscheint mir jedoch die Verabfolgung dieser hohen Dosen von ACTH als ein zu krasser Eingriff in den menschlichen Organismus. Außerdem zeigte J ø r g e n s e n (9), daß die maximale Menge ACTH, über die hinaus keine zusätzliche Erhöhung der Plasmacorticoide erreicht wird, bei 25 IE liegt. Es muß jedoch die gewählte Methode eine ausreichende Stimulierung der NNR gewährleisten.

Wenn man weiß wie gesunde Probanden auf den potenzierten ACTH - Test reagieren, ist der Test geeignet, Störungen der NNR - Funktion aufzuklären.

2. Bevor auf die Methode zum quantitativen Nachweis der Harnsteroiden eingegangen wird, sei noch kurz erwähnt, welche Substanzen damit erfaßt werden.

Die NNR - Metaboliten, die an C_{17} eine Ketogruppe besitzen, können im Urin als 17 - Ketosteroiden (17 - Kst) direkt bestimmt werden. Dazu gehören Dehydroepiandrosteron, Androsteron, Ätiocholanolon, 11 - keto- und 11 - hydroxy - Androsteron und - Ätiocholanolon. Zum quantitativen Nachweis der 17 - Kst wird die Farbreaktion, die mit m - Dinitrobenzol in alkalischer Lösung entsteht, benutzt (Z i m m e r m a n n (4)).

Die C_{21} - Metaboliten werden zum größten Teil durch Oxydation an der C_{17} - Seitenkette in 17 - Kst übergeführt und als solche durch die Farbreaktion mit m - Dinitrobenzol photometrisch bestimmt.

Es zählen hierzu folgende Verbindungen:

Compound S / Compound F / Compound E / THE /
THF / allo - THF / Pregnan - 3α , 17α , 20α - triol /
 20α - und 20β - Cortol und Cortolon.

Die beiden Substanzen 17α - Hydroxyprogesteron und 3α , 17α - dihydroxy - pregnan - 20 - on werden durch das Oxydationsmittel nicht zu 17 - Kst verwandelt, weil sie keine Dioxazetonseitenkette am C_{17} - Atom besitzen. Die Seitenkette dieser Substanzen, $>COH - CO - CH_3$ kann erst, wenn sie durch KBH_4 zu $COH - CHOH - CH_3$ reduziert worden ist, durch das Oxydationsmittel in eine Ketogruppe umgewandelt werden, so daß diese beiden Steroide dann ebenfalls quantitativ bestimmt werden (nach A p p l e b y , N o r y m b e r s k i und Mitarb.). In den Tabellen meiner eigenen Untersuchungen erscheinen diese beiden Substanzen als "21 - Desoxy" durch Subtraktion der 17 - ketogenen Steroide (17 KGS) von den 17 - Hydroxycorticosteroiden (17 - OH-Kst).

A. Zur Bestimmung der 17 - Kst und der 17 - OH-Kst im Urin wurden 24 Stunden - Sammelurine untersucht. Die Probanden wurden angewiesen, den ersten Urin morgens zu Beginn des Sammelns zu verwerfen und dann von 8 Uhr ab bis zum nächsten Tag 8 Uhr zu sammeln. Die Urinmenge wurde sofort gemessen und ohne Zusätze weiterverarbeitet. Danach werden an den 3 folgenden Tagen um 8 Uhr je 20 E Zink - ACTH i.m. verabfolgt und der Urin in 24 Stunden - Portionen gesammelt bis 1 Tag nach der letzten Injektion. Der Leerwert wird zur Ausschaltung der oft erheblichen Tagesschwankungen (K a l m b a c h (18)) als Mittel der beiden 24 Stundenwerte vor ACTH angegeben. Bei der indirekten KGS - Bestimmungsmethode müssen zunächst die neutralen 17 - Kst bestimmt werden. Dazu wurde nach der von V e s t e r g a a r d (5) 1951 angegebenen Mikromethode vorgegangen.

2 ml Urin werden mit 0,3 ml konz. HCl 15 min. in einem Glycerinbad bei 100 - 110⁰ C hydrolysiert (Rückflußkühler). Das Hydrolysat wird abgekühlt und mit 8 ml Äthyläther im Scheidetrichter 3 min. lang kräftig geschüttelt. Nachdem sich die wässrige Phase abgesetzt hat, wird sie abgelassen und zum Extrakt 2 ml aqua bidest. einpipettiert und geschüttelt. Das Wasser wird abgelassen und die Reinigung mit 2 ml aqua bidest. nochmals wiederholt. Abschließend wird der Hormon-ätherextrakt mit 8 NaOH - Plättchen geschüttelt, wodurch die restlichen Verunreinigungen und verbleibendes Wasser beseitigt werden. Der Extrakt wird filtriert und in einem Spitzgläschen aufgefangen. Der Scheidetrichter wird mehrmals mit Äther nachgewaschen, sodann wird der flüssige Extrakt bei 45⁰ C im Wasserbad unter Herstellung eines Vakuums abgedampft. Der Trockenrückstand wird quantitativ colorimetrisch bestimmt.

- B. Die 17 - KGS wurden in Anlehnung an die Originalmethode nach N o r y m b e r s k i (6) (8) bestimmt, wobei ich mich an eine Beschreibung der Methode zur Bestimmung der 17 - OH-Cst von B i r k e , D i s z f a l u s y und P l a n t i n (7) hielt.

Vom 24 Stunden - Urin werden 8 ml in einem mit Schliff versehenen Erlenmeyerkolben einpipettiert und mit 8 ml Eisessig versetzt. Dazu werden 3 g NaBiO_3 gegeben und das ganze 2 Stunden im Dunkeln mechanisch geschüttelt. Der Inhalt wird dann in Zentrifugengläser abgefüllt und zentrifugiert. Die überstehende Flüssigkeit wird dekantiert und gut durchgeschüttelt. Davon werden 2,5 ml in einen Erlenmeyerkolben abpipettiert, mit 3 Tropfen einer frisch hergestellten 5% igen $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_5$ -Lösung versetzt (zum Abstoppen der Oxydation). Es wird umgeschüttelt, der Inhalt wird mit 2,5 ml aqua bidest. verdünnt und mit 0,5 ml rauchender HCl angesäuert. Das ganze wird im Glyzerinbad 15 min. lang bei $100-110^\circ \text{C}$ hydrolysiert. Das abgekühlte Hydrolysat wird 3 min. mit 8 ml Äther im Scheidetrichter geschüttelt. Die wässrige Phase wird verworfen und der Ätherextrakt mit zuerst 2 ml aqua bidest., dann mit 2,5 ml 3 n NaOH und schließlich mit 2 ml aqua bidest. gewaschen. Zum Schluß wird der Extrakt mit 10 NaOH - Plättchen gereinigt und filtriert. Durch Abdampfen im Wasserbad bei 45°C erhält man den Trockenrückstand für die Farbreaktion.

- C. Zur direkten Bestimmung der 17 - OH -Cst wurde das von A p p l e b y et al. (10) (11) angegebene Borhydrid - Reduktions - Verfahren benutzt und nach der von B i r k e , D i s z f a l u s y und P l a n t i n beschriebenen Methode gearbeitet. Dabei behielt ich mir einige Abänderungen vor.

8 ml Urin werden mit 40 mg festem KBH_4 versetzt, kräftig umgeschüttelt und über Nacht stehen gelassen. An diese Reduktion schließt sich die Wismutatoxydation, Hydrolyse und Extraktion wie bei der Bestimmung der 17-KGS.

In der von N o r y m b e r s k i angegebenen Bestimmung der 17 - OH-Cst liegt ein gewisser Nachteil insofern, als zunächst einmal in einem gesonderten Analysengang die neutralen 17 - Kst im Harn bestimmt werden müssen, denn es werden bei der Wismutatoxydation die neutralen 17 - Kst mit den durch das NaBiO_3 umgewandelten 17 - OH-Cst erfaßt. Diese Summe entspricht den "totalen 17 - Ketosteroiden". Durch Abzug der eigentlichen 17 - Kst von den "totalen 17 - Kst" erhält man die 17 - KGS, die die 17 - OH-Cst repräsentieren. Die rechnerisch ermittelte Differenz aus zwei chemisch bestimmten Werten, der "totalen 17 - Kst" und der eigentlichen 17 - Kst, enthält einen gewissen Fehler.

Die von A p p l e b y 1954 (12) angegebene Methode zur direkten Bestimmung der 17 - OH-Cst beruht darauf, daß die neutralen 17 - Kst durch Natrium- oder Kalium-Borhydrid, einem starken Reduktionsmittel, in Alkohole verwandelt werden, also alle genuinen 17 - Kst dadurch zerstört werden. Wie schon erwähnt, reduziert KBH_4 weiterhin auch die 17 - Hydroxy, 20 - Keto, 21 - methyl-Steroide. In der nun folgenden Wismutatoxydation, bei der die 17 - OH-Cst in 17 - Kst überführt werden -- da sie ja nur als solche quantitativ erfaßt werden können -- wird auch diese Steroidfraktion mit erfaßt. Da diese Verbindungen normalerweise nicht in größeren Mengen im Urin ausgeschieden werden, weichen die Ergebnisse beider Methoden nur in bestimmten pathologischen Fällen sehr voneinander ab.

- D. 1. Die kolorimetrische Bestimmung der 17 - Kst erfolgt, nachdem der Trockenrückstand vorliegt. Zu ihm wird 0,2 ml einer frisch zubereiteten 2% igen alkoholischen m - Dinitrobenzollösung und 0,4 ml einer 1,25 n

alkoholischen Kalilauge einpipettiert. Ebenso wird in ein leeres Röhrchen 0,2 ml m-Dinitrobenzollösung und 0,4 ml abs. alk. KOH pipettiert, das bei der Colorimetrie als Reagentienleerwert dient. Die 1,25 n KOH wurde nach der Vorschrift von H a m b u r g e r (13) zubereitet: 8 g KOH-Plätzchen wurden unter Zusatz von Ascorbinsäure in kochendem Alkohol gelöst (40 mg Ascorbinsäure auf 100 ml Äthanol). Die KOH wurde mehrfach filtriert und gegen 1,25 n HCl titriert. Unter Licht- und Luftabschluß wurde diese Lösung bei ca. 2-4°C aufbewahrt und jede Woche frisch angesetzt. Durch den Zusatz von Ascorbinsäure ist die Haltbarkeit der alkoholischen Kalilauge gewährleistet.

Die angesetzten Proben wie die Reagentienleerprobe werden in einem Wasserbad bei konstanter Temperatur von 25°C lichtgeschützt 60 min lang gehalten. Danach wird mit 3,4 ml Äthanol verdünnt, und es wird die Farbe des Urinextraktes gegen die der Reagentienleerprobe bei einer Schichtdicke von 1 an am Photometer (Elko II) gemessen. Die Ergebnisse werden ausgedrückt in mg Dehydroepiandrosteron-Äquivalenten pro 24 Std. Urinmenge.

2. Da das B e e r s c h e Gesetz von der Proportionalität zwischen Konzentration und Farbtiefe, unter der Bedingung, daß Reagentien, Reaktionsdauer und Temperatur konstant bleiben, erfüllt wird, ist die Farbreaktion zur quantitativen Bestimmung der Corticoide geeignet. Wegen der linearen Abhängigkeit zwischen der Extinktion und der Hormonkonzentration, konnte zur Berechnung der in den zu untersuchenden Sammelurinen vorhandenen Hormonmengen eine Eichkurve angelegt werden. Als Eichlösung diente eine 10 mg% ige alkoholische Dehydroepiandrosteron(DHEA)-Lösung (100 mg DHEA in 1 l Äthanol gelöst). Davon wurden

je 4 mal 0,1 ml (10 γ DHEA)
je 3 mal 0,2 ml (20 γ DHEA)
je 4 mal 0,3 ml (30 γ DHEA)
je 2 mal 0,4 ml (40 γ DHEA)
je 4 mal 0,5 ml (50 γ DHEA)
je 2 mal 1,0 ml (100 γ DHEA)

in Glasröhrchen abpipettiert und eingedampft.

Mit den DHEA - Trockenrückständen wurde die beschriebene Farbreaktion durchgeführt und die violetten Farbstoffe, die das charakteristische Absorptionsspektrum mit Maximum bei 510 - 530 $m\mu$ aufweisen, bei 530 $m\mu$ photoelektrisch gemessen. Die graphische Darstellung der gefundenen Extinktionen in Abhängigkeit von der DHEA - Konzentration stellt Abbildung 1 dar.

Es zeigte sich, daß eine lineare Beziehung zwischen Extinktion nur im Bereich von 0,02 bis ungefähr 0,1 mg DHEA besteht. Es weichen bei sehr geringen und bei hohen Hormonkonzentrationen die Extinktionen von der Geraden ab. Daher wurden bei den Urinuntersuchungen die Versuche stets wiederholt, wenn die Hormonkonzentrationen sehr hoch waren. Es wurde dann der Urin im Verhältnis 1:1 mit H_2O verdünnt. Anhand der Eichkurve läßt sich aus dem Verhältnis von Konzentration zu Extinktion ein Faktor zur Berechnung der 17-Kst-Mengen im Urin ermitteln. Der Faktor, der bei den Versuchen verwendet wurde, beträgt 86,6.

Bei den ersten 12 Versuchsserien wurde die Colorimetrie nur bei einer Wellenlänge von 530 $m\mu$ durchgeführt und die Bestimmungen erscheinen ohne Korrektur.

Es wurden also die störenden Chromogene quantitativ miterfaßt, sodaß die Ergebnisse infolgedessen zu hoch lagen. Aus der Arbeit von J ø r g e n s e n (14) geht aber hervor, daß die Anwendung einer Farbkorrektur zwar gewöhnlich genauere Werte ergibt als eine Berechnung, die nur auf der Messung bei einer Wellen-

länge basiert. Jedoch hat er festgestellt, daß die Anwendung der Farbkorrektur mitunter zu viel zu niedrigen Ergebnissen führt. Er schreibt weiterhin, daß die Anwendung einer Farbkorrektur nur dann wichtig ist, wenn die Absorptionskurve des Urinextraktes wesentlich von der reinen Hormonlösung abweicht, was gewöhnlich nicht der Fall ist. Beim Vergleich der Absorptionskurven zweier Urinextrakte mit der einer DHEA - Lösung bot sich mir kein wesentlicher Unterschied in ihrem Verlauf. Das Absorptionsmaximum der DHEA - Absorptionskurve lag bei $520 \text{ m}\mu$, das der Urinextraktkurven lag bei $510 \text{ m}\mu$.

Bei weiteren 13 Untersuchungen wurde die Farbkorrektur benützt, die bei der Standard-Methode des MRC-Committees zur Bestimmung der 17-Kst verwendet wird und von T a l b o t et al.(15) angegeben wurde.

Die Abmessungen der Farbstoffe am Photometer erfolgen dabei ständig mit einem Grünfilter bei einer Wellenlänge von $530 \text{ m}\mu$ und einem Blaufilter bei einer Wellenlänge von $420 \text{ m}\mu$. Es läßt sich eine korrigierte grüne Extinktion nach folgender Formel berechnen:

Korrigierte grüne Ext. = Ext_{gr}

$$\text{Ext}_{\text{gr}} = \frac{\text{abgelesene grüne Ext} - 0,6 \times \text{abgelesene violette Ext}}{0,73}$$

Die so erhaltenen Werte liegen ungefähr 1-2 mg niedriger als die Ergebnisse, die man ohne Korrektur erhält.

Bei sämtlichen Hormonbestimmungen im Urin wurden Doppelversuche durchgeführt. Wenn beide Ergebnisse stark voneinander abwichen, wurden die Versuche wiederholt.

Zu den Analysen wurden ausschließlich p. a. M e r c k Reagentien verwendet.

E. Die statistische Auswertung der Untersuchungsbefunde erfolgte nach M a r t i n i und K o l l e r nach folgenden Formeln

Standardabweichung $S.D. = \sqrt{\frac{\sum d^2}{n-1}}$, wobei d die Abweichung der Einzelbestimmungen vom Mittelwert und n die Anzahl der Bestimmungen ist.

Der mittlere Fehler des Mittelwertes wurde nach der Formel $m_{S.D.} = \frac{S.D.}{\sqrt{n}}$ berechnet.

1. Wie eingangs schon ausführlicher erwähnt, läßt sich die NNR durch exogene Zuführung von A C T H stimulieren. Beim bisher üblichen "typischen" A C T H - Test wird dem Probanden während einer Dauer von vier Stunden 25 IE A C T H infundiert. Man bestimmt zunächst den Ausgangshormonwert vor der Infusion sowie die Hormonausscheidung zwei Tage nach der A C T H - Stimulierung.

Einen solchen Test führten wir an vier Probanden durch. Es handelt sich dabei durchweg um weibliche Patienten der Klinik, die nur dann zu den Untersuchungen ausgewählt wurden, wenn eine Krankheit, die die NNR - Funktion beeinflussen könnte, ausgeschlossen werden konnte, oder eine entzündliche Erkrankung schon längere Zeit abgeklungen war.

Zur Berechnung der Endergebnisse wurde hier die Farbkorrektur angewandt. In der folgenden Tabelle 1 werden die Versuchsergebnisse wiedergegeben. Anschließend ist ein "typischer" A C T H - Test (Proband Li 2) bildlich dargestellt (Abb. 2).

Hierbei betrug der Anstieg der 17-Kst das 1,5 fache, der der 17-KGS das 3,5 fache und der der 17-OH-Cst das 2,7 fache des Ausgangswertes. F o g g i t t und S t e i n b e c k (16) erzielten bei A C T H - Stimulierungen mittels intravenöser Infusion von 20 IE über acht Stunden hinweg im Vergleich zu unseren Werten 1,3 bis 2,7 mal so hohe Werte der 17-Kst wie die Ausgangswerte. Der Anstieg der 17-KGS war 1,8 bis 2,5 mal so groß wie die Ausgangswerte.

2. Anstelle des ACTH-Infusionstestes wurde nun ein neuer einfacherer Test mit einem langwirkenden ACTH-Depot-Präparat ausgearbeitet.

Die Versuche wurden ebenfalls an Patienten der Klinik vorgenommen, bei denen eine normale Nebennierenrindenfunktion zu erwarten war und eine entzündliche Krankheit schon länger überstanden war. Die 24-Stunden-Urine wurden an zwei Tagen vor der Gabe des Präparates gesammelt und die Corticoide quantitativ bestimmt. An drei aufeinander folgenden Tagen erhielten die Probanden 20 JE ACTH-Depot intramuskulär injiziert und gleichzeitig wurde die Nebennierenrindenhormonexkretion im Urin ermittelt.

Bei 12 Versuchsreihen wurden die 17-Kst, 17-KGS und 17-OH-Cst ohne Anwendung einer Farbkorrektur bestimmt. Die Ergebnisse sind in den Tabellen 2, 3 und 4 zusammengestellt. Die Resultate von 13 Untersuchungsreihen sind mit Hilfe der Farbkorrektur gewonnen worden; sie sind in den Tabellen 5, 6 und 7 aufgeführt. Da die Endergebnisse beider Versuchsserien nicht wesentlich voneinander abweichen, werden in der Abbildung 3 die Mittelwerte aller 25 Untersuchungsreihen mit der Standardabweichung bildlich dargestellt.

3. Bei vier Probanden wurde zusätzlich noch am vierten Tag ACTH verabfolgt, um zu sehen, ob die Nebennierenrinde daraufhin noch größere Hormonmengen ausschütten wird. Bei den Corticoidbestimmungen stellte es sich heraus, daß die Ausscheidung von 17-Kst, 17-KGS und 17-OH-Cst bei einer Patientin durch die vierte Gabe von ACTH-Depot am vierten Tag noch wesentlich höher lag als an den Vortagen. Diese Patientin lag wegen Verdacht auf Anorexia nervosa mentalis in der Klinik. Es ist bekannt, daß bei Patienten, die dieses Krankheitsbild zeigen, die Nebennierenrinde sehr empfindlich auf adrenocorticotropes Hormon reagiert (17). Daher konnte ich mich aufgrund dieses Ergebnisses noch nicht dazu entschließen den Test im allgemeinen auf eine vierte

ACTH - Depot - Gabe am vierten Tage zu verlängern, zumal auch bei zwei Probanden der Hormonspiegel am vierten Tag wieder abfiel, die Nebennierenrinde also bereits erschöpft war.

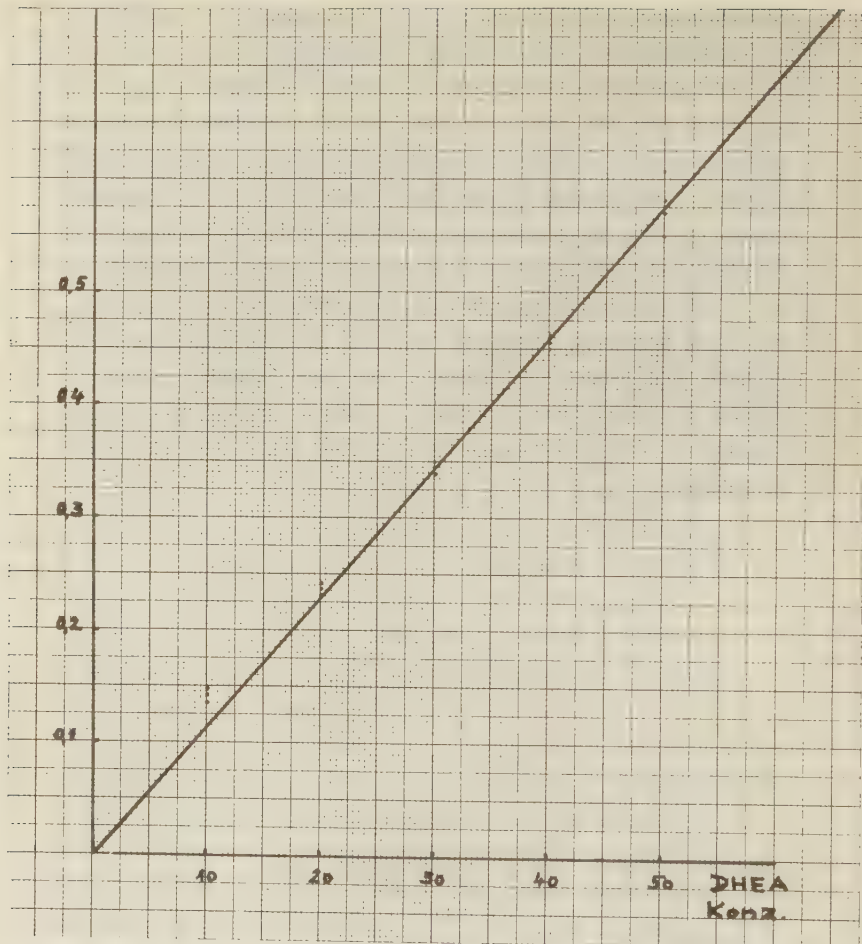
Die Mittelwerte (s. Tabelle 8) der Corticoidausscheidung dieser vier Versuchsreihen werden in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Aus der Zeichnung jedoch ist das Absinken des Hormonspiegels am 4. Tag nach ACTH deshalb nicht ersichtlich, weil die Mittelwerte natürlich durch den hohen Anstieg der Metaboliten, verursacht durch die Anorexia nervosa mentalis - Patientin, beträchtlich beeinflusst wurden.

4. Bei vier anderen Patienten wurde die Steroidexkretion noch einen Tag nach der letzten ACTH - Verabfolgung bestimmt. Aus den Ergebnissen der Tabelle 9 und der Abbildung 5 ist ersichtlich, daß sich die Hormonwerte nach der letzten ACTH - Gabe sehr schnell wieder dem Ausgangsniveau nähern, der Test also keinen Schaden setzt.
5. Aus den Ergebnissen aller 25 Versuchsreihen, zusammengefaßt in Tabelle 10, geht klar hervor, daß durch die Stimulierung der NNR mit Hypophysenvorderlappenhormon bei endokrinologisch gesunden weiblichen Personen der Anstieg der 17 - KGS und 17 - OH-Cst viel excessiver ist als der der 17 - Kst; jedoch zeigt sich auch bei den 17 - Kst eine von Tag zu Tag zunehmende Exkretion, was man bei den ACTH - Infusionstesten nicht regelmäßig sehen kann.

Der absolut höchste Anstieg kommt nach der 2. und 3. ACTH - Gabe bei Bestimmung der 17 - OH-Cst zustande. Drückt man aber die Veränderungen in Prozenten des Ausgangswertes aus, so findet sich die deutlichste Erhöhung der Werte bei den 17 - KGS und zwar am 2. Tag. Die Werte des 3. Tages sind nur bei den 17 - Kst und den 21 Desoxy-

verbindungen deutlich höher als die Resultate, die am 2. Tage erhalten wurden. Die Zunahme der Werte ist bei den letztgenannten Gruppen wesentlich weniger ausgesprochen als bei den 17 - KGS und 17 - OH-Cst, ein Befund, auf den bezüglich der 17 - Kst bereits zahlreiche Autoren hingewiesen haben. Das Maximum aller 4 Gruppen wurde bei den Patienten unterschiedlich, manchmal am dritten Tag, oft aber auch schon am zweiten Tag nach der ACTH - Injektion erreicht. Die Abbildungen zeigen, daß eine tägliche Wiederholung der intramuskulären Injektion von Depot - ACTH sich in einer zunehmenden Erhöhung der Gipfelwerte äußert, jedoch besteht keine Abhängigkeit der Reaktion auf ACTH von der Höhe der Ausgangswerte.

Abbildung 1: Eichkurve



Meßergebnisse:

konz.	Ext.	Ext.	Ext.	Ext.	Ext.m.	Fakt. konz.:Ext.	Fakt.m.
10	0.137	0.146	0.144	0.146	0.143	-	<u>86.6</u>
20	0.235	0.237	0.239	-	0.237	84.4	
30	0.340	0.350	0.349	0.346	0.346	86.7	
40	0.450	0.455	-	-	0.452	88.5	
50	0.553	0.588	0.560	0.608	0.577	86.7	
100	1.046	1.061	-	-	1.053	-	

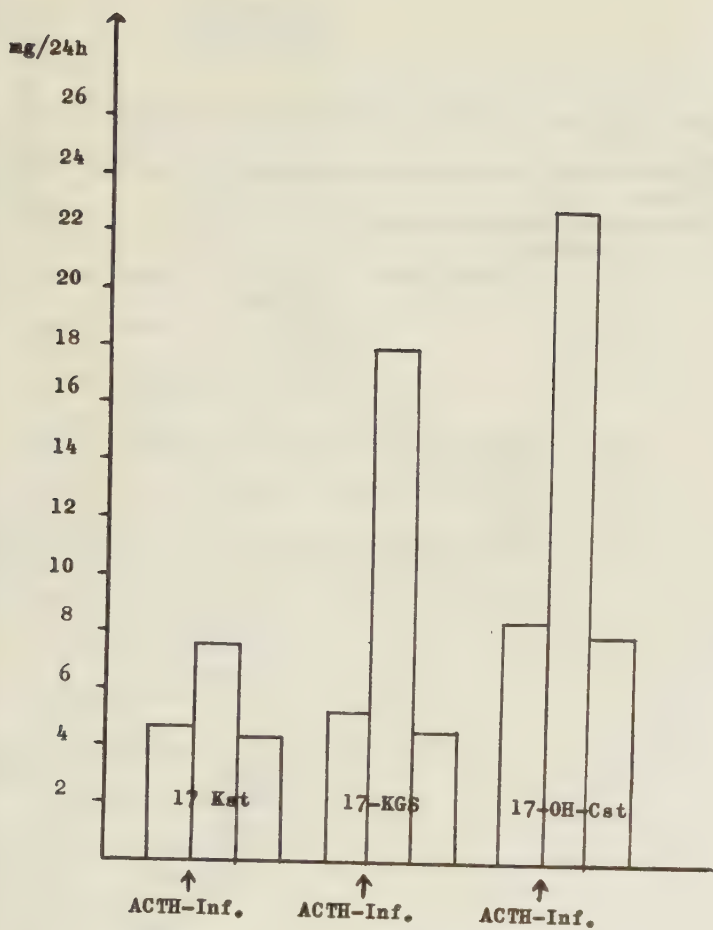


Abb. 2 : Ergebnis eines "typischen"
 ACTH + Infusionstestes
 Pat. L I Nr. 2

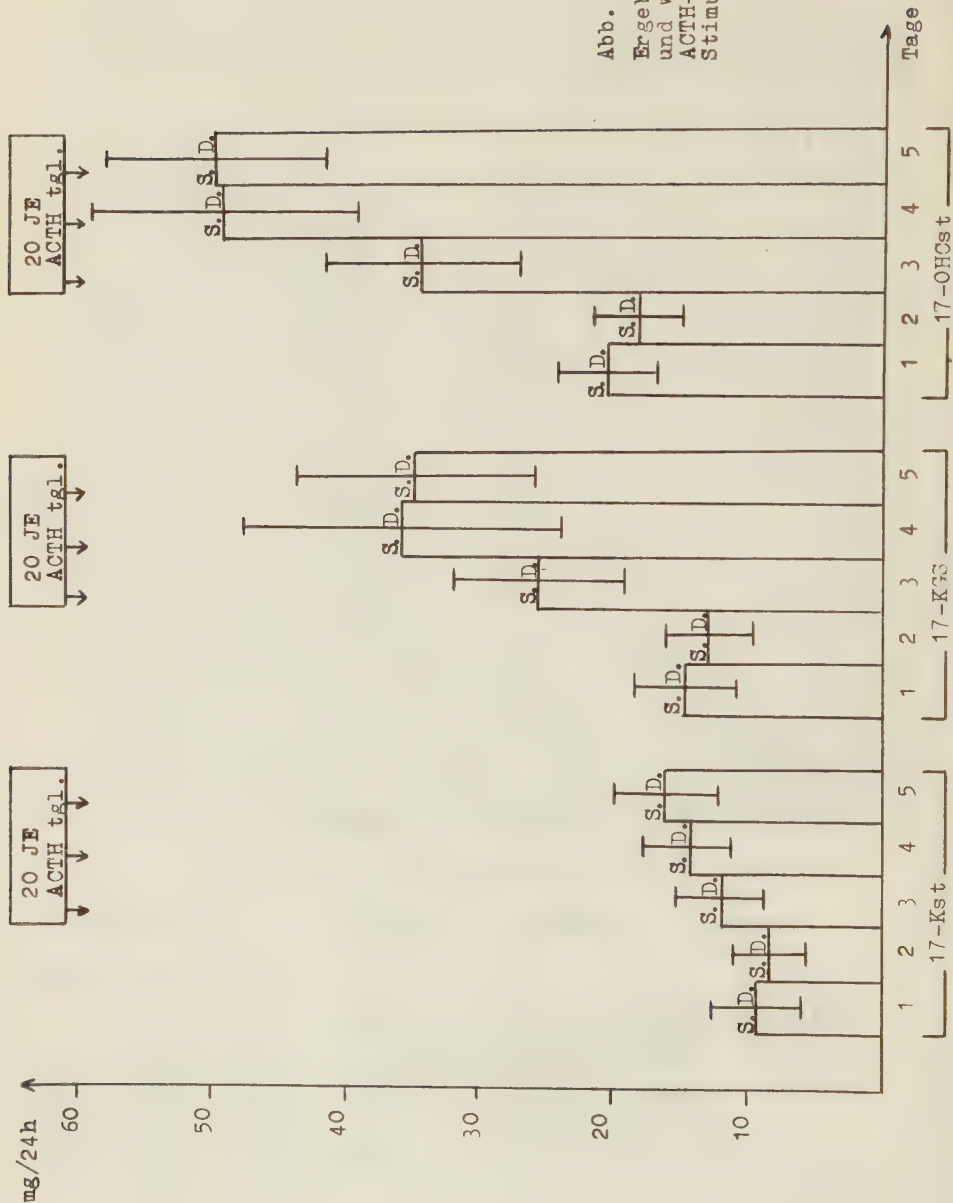


Abb. 3

Ergebnisse vor
und während
ACTH-
Stimulierung

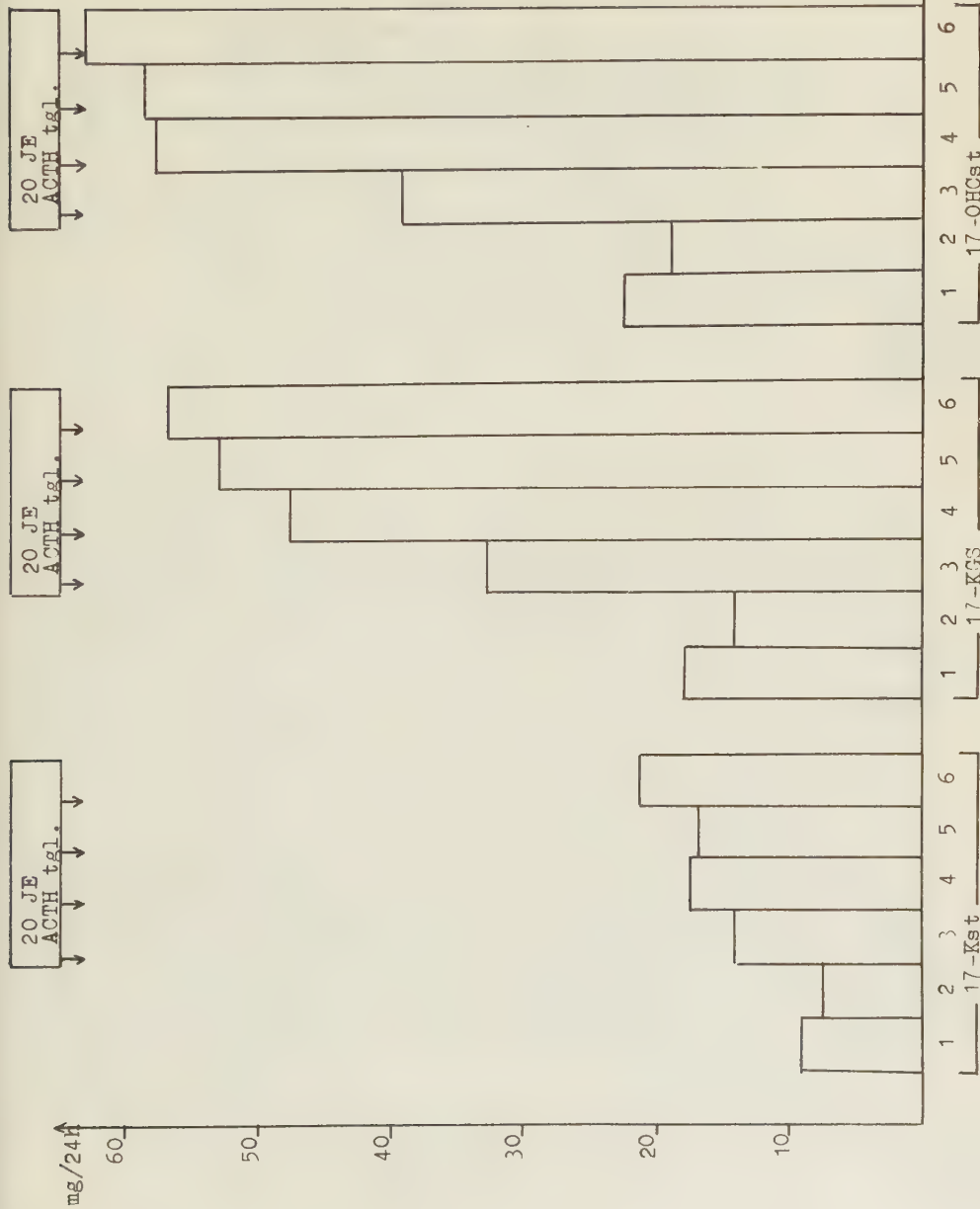


Abb. 4
 17-Kst,
 17-KGS,
 17-OHCst
 nach
 4maliger
 ACTH-
 Applikation
 (4 Fälle)

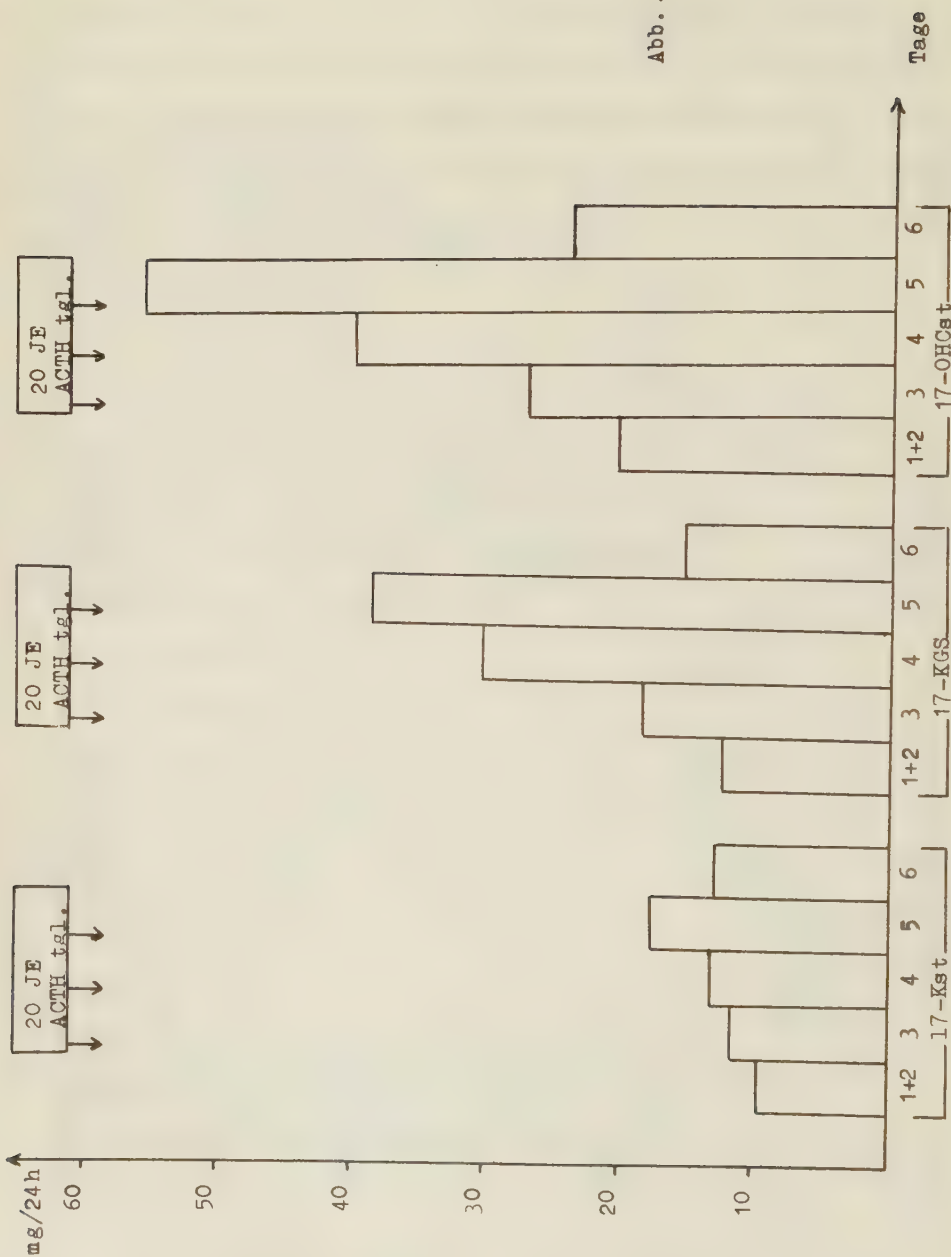


Abb. 5

Patient	Ruhewerte vor ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
DA 1	10.7	11.6	15.8	4.2
LI 2	4.8	5.3	8.5	3.2
WO 3	9.0	7.6	11.7	4.1
ST 4	16.0	10.0	14.5	4.5

Patient	1. Tag nach ACTH-Infusion				Ruhewerte			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
DA 1	16.6	26.4	35.5	9.1	7.6	12.3	16.7	4.4
LI 2	7.7	19.3	22.9	3.6	4.4	4.7	7.9	3.2
WO 3	10.0	13.8	16.0	2.2	6.5	8.2	11.3	3.1
ST 4	17.4	24.3	26.5	2.2	14.8	12.4	16.8	4.4
Anstieg in % bezogen auf den Ausgangswert (100 %)								
DA 1	155	228	224	216	71	106	106	104
LI 2	160	264	270	112	92	98	93	100
WO 3	111	187	137	56	72	91	97	75
ST 4	109	243	183	49	93	124	115	98

Tabelle 1

Patient	Ruhewert vor ACTH Mittelw. nach 2täg. Unters.				1. Tag nach ACTH-Depot			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	8.7	10.6	15.3	4.7	17.0	25.4	34.6	9.2
IU	9.2	14.3	24.2	9.9	9.2	17.9	24.6	6.7
ME	12.7	12.2	27.0	14.8	12.3	12.0	28.6	16.6
KR	8.1	11.6	14.3	2.7	8.1	19.0	19.3	0.3
SC	10.0	10.8	17.6	6.8	9.7	20.4	35.1	14.7
SM	23.5	13.7	24.8	11.1	22.9	31.2	46.5	15.3
KO	9.0	19.0	21.7	2.7	9.7	25.7	40.4	14.7
HA	13.3	12.7	21.0	8.3	14.0	25.9	42.3	16.4
MO	14.0	15.5	23.5	8.0	15.3	32.4	37.6	5.2
BI	7.4	10.2	16.8	6.6	7.9	16.6	25.4	8.8
FL	9.7	16.1	18.0	1.9	17.8	40.2	58.4	18.2
BA	8.4	9.3	20.2	10.9	8.7	18.5	28.1	9.6
Summe	134.0	156.0	244.4	89.4	152.6	285.2	420.9	135.7
Mittelw.	10.9)	13.0)	20.4)	7.5	12.7	23.8	35.1	11.3
S.D.	± 3.33)	± 3.1)	± 4.5)	± 2.68	± 3.2	± 5.4	± 7.3	± 3.73
SD	± 0.69)	± 0.65)	± 0.94)	± 0.77	± 0.92	± 1.55	± 2.1	± 1.07
Prozent. Anstieg	100	100	100	100	116	183	172	151

+) Den Berechnungen liegen die Werte von 2 Untersuchungstagen vor ACTH-Gabe zugrunde.

Tabelle 2

Patient	2. Tag nach ACTH-Depot				3. Tag nach ACTH-Depot			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	11.5	32.2	46.5	14.3	18.6	34.7	54.5	19.8
IU	16.5	41.5	54.7	13.2	14.6	40.1	57.2	17.1
ME	15.9	23.1	35.9	12.8	23.4	49.4		
KR	8.9	22.7	21.3	- 1.4	13.4	30.3		
SC	12.6	20.9	39.1	18.2	23.8	38.0	67.2	29.2
SM	24.0	38.8	49.7	10.9	34.6	37.1	39.8	2.7
KO	17.1	67.3	55.8	- 11.5	15.8	32.8	42.3	9.5
HA	18.8	43.4	51.0	7.6	14.6	27.2	35.9	8.7
MO	16.6	32.4	53.7	21.3	21.8	38.3	68.7	30.4
BI	13.1	46.7	61.2	14.5	11.8	54.3	55.3	1.0
FL	17.0	59.0	69.0	10.0	12.0	31.3	42.7	11.4
BA	11.6	29.1	41.6	12.5	10.8	42.7	56.2	13.5
Summe	183.6	457.1	579.5	122.4	215.2	456.2	519.8	143.3
Mittelw.	15.3	38.1	48.3	10.2	17.9	38.0	52.0	14.3
SD	± 2.7	± 9.8	± 8.5	± 5.97	± 4.7	± 2.84	± 7.7	± 6.69
mSD	± 0.78	± 2.81	± 2.45	± 1.72	± 1.35	± 0.82	± 2.44	± 2.11
Prozent. Anstieg	140	293	237	136	164	292	255	191

Tabelle 3

Patient	Maximale Anstiegswerte			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst. mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	18.6	34.7	54.5	19.8
IU	16.5	41.5	57.2	17.1
ME	23.4	49.4		
KR	13.4	30.3		
SC	23.8	38.0	67.2	29.2
SM	34.6	38.8	49.7	15.3
KO	17.1	67.3	55.8	-11.5
HA	18.8	43.4	51.0	16.4
MO	21.8	38.3	68.7	30.4
BI	13.1	54.3	61.2	14.5
FL	17.8	59.0	69.0	18.2
BA	11.6	42.7	56.2	13.5
S u m m e	230.5	537.7	590.5	162.9
Mittelwert	19.6	44.7	59.0	16.3
Prozentualer Anstieg	180	344	289	217

Tabelle 4

Patient	Ruhewerte vor ACTH Mittelw. nach 2täg. Unters.				1. Tag nach ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
ZE	3.0	8.5	12.4	3.9	5.0	26.4	27.2	0.8
PO	8.1	13.7	18.4	4.7	10.2	24.7	35.3	10.6
ST	5.1	8.7	10.1	1.4	4.8	20.4	21.2	0.8
GR	5.7	14.1	16.7	2.6	8.0	23.5	26.0	2.5
DA	10.8	13.9	18.8	4.9	17.0	27.8	35.9	8.1
WO	4.8	21.1	24.9	3.8	12.2	38.2	44.5	6.3
SA	10.7	15.2	22.5	7.3	19.0	42.5	51.1	8.6
SN	7.8	24.8	29.2	4.4	8.9	20.5	28.8	8.3
SO	8.4	19.0	20.2	1.2	17.2	44.0	57.0	13.0
GA	6.0	15.4	18.3	2.9	9.6	25.9	30.0	4.1
MA	10.4	9.8	15.0	5.2	13.2	10.4	19.2	8.8
WE	8.1	10.0	18.7	8.7	9.4	33.4	37.3	3.9
MU	6.2	14.3	18.2	3.9	7.5	22.5	25.6	3.1
Summe	95.1	188.5	243.4	54.9	142.0	360.3	439.1	78.9
Mittelw.	7.3)	14.5)	18.7)	4.2	10.9	27.9	33.7	6.1
SD	± 1.7)	± 3.8)	± 3.6)	± 1.43	± 3.1	± 6.4	± 7.7	± 2.67
^m SD	± 0.47)	± 1.05)	± 1.0)	± 0.40	± 0.86	± 1.78	± 2.14	± 0.74
Prozent- Anstieg	100	100	100	100	149	192	180	145

+) Den Berechnungen liegen die Werte von 2 Untersuchungstagen vor ACTH - Gabe zugrunde.

Tabelle 5

Patient	2. Tag nach ACTH				3. Tag nach ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
ZE	9.7	59.3	70.4	11.1	8.4	36.4	48.9	12.5
PO	16.6	42.5	53.5	11.0	16.4	46.2	54.7	8.5
ST	5.3	19.9	21.0	1.1	8.3	26.6	33.3	6.7
GR	17.0	35.6	48.5	12.9	16.4	63.2	67.8	4.6
DA	11.7	16.0	21.3	5.3	20.1	40.9	44.6	3.7
WO	14.9	71.6	74.5	2.9	10.3	33.0	42.5	9.5
SA	26.2	67.8	87.0	19.2	21.0	74.0	79.0	5.0
SN	14.1	36.7	49.2	12.5	15.6	46.9	55.2	8.3
SO	19.6	68.9	78.5	9.6	10.5	30.0	36.8	6.8
GA	14.2	40.5	47.0	6.5	19.2	47.8	57.0	9.2
PA	15.4	16.3	22.7	6.4	11.3	9.0	14.4	5.4
WE	11.0	48.2	53.0	4.8	11.8	40.3	45.5	5.2
MU	6.6	24.2	29.4	5.2	15.6	27.4	36.3	8.9
Summe	182.3	547.5	656.0	108.5	184.9	521.7	616.0	94.3
Mittelw.	14.0	42.1	50.5	8.3	14.2	40.1	47.5	7.3
SD	± 3.8	± 13.6	± 14.5	± 3.36	± 2.9	± 9.3	± 9.2	± 1.69
σ SD	± 1.05	± 3.8	± 4.0	± 0.93	± 0.80	± 2.58	± 2.55	± 0.47
Prozent. Anstieg	192	290	270	198	195	277	254	174

Tabelle 6

Patient	Maximale Anstiegswerte			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OH-Cst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
ZE	9.7	59.3	70.4	12.5
PO	16.6	46.2	54.7	11.0
ST	8.3	26.6	33.3	6.7
GR	17.0	63.2	67.8	12.9
DA	20.1	40.9	44.6	8.1
WO	14.9	71.6	74.5	9.5
SA	26.2	74.0	87.0	19.2
SN	15.6	46.9	55.2	12.5
SO	19.6	68.9	78.5	13.0
GA	19.2	47.8	57.0	9.2
MA	15.4	16.3	22.7	8.8
WE	11.8	48.2	53.0	5.2
MU	15.6	27.4	36.3	8.9
Summe	210.0	637.3	735.0	137.5
Mittelwert	16.2	49.0	56.5	10.6
Prozentualer Anstieg	222	338	302	252

Tabelle 7

Patient	Ruhewerte vor ACTH			
	Mittelw. nach 2täg. Unters.			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
GR	5.8	14.1	16.7	2.6
DA	10.7	13.9	18.8	4.9
WO	4.8	21.1	24.9	3.8
SA	10.7	15.2	22.4	7.2
Mittelw.	8.0	16.1	20.7	4.6

Patient	1. Tag nach ACTH				2. Tag nach ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
GR	8.0	23.5	26.0	2.5	17.0	35.6	48.5	12.9
DA	17.0	27.8	35.9	8.1	11.7	16.0	21.3	5.3
WO	12.2	38.2	44.5	6.3	14.9	71.6	74.5	2.9
SA	19.0	42.5	51.1	8.6	26.2	67.8	87.0	19.2
Mittelw.	14.0	33.0	39.3	6.4	17.4	47.7	57.8	10.1

Patient	3. Tag nach ACTH				4. Tag nach ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
GR	16.4	63.2	67.8	4.6	19.4	55.7	57.8	2.1
DA	20.1	40.9	44.6	3.7	23.3	50.0	54.0	4.0
WO	10.3	33.0	42.5	9.5	7.4	30.5	36.4	5.9
SA	21.0	74.0	79.0	5.0	35.0	91.6	104.2	12.6
Mittelw.	17.0	52.7	58.5	5.7	21.3	56.9	63.1	6.2

Tabelle 8

Patient	Ruhewerte vor ACTH			
	Mittelw. nach 2täg. Unters.			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	8.7	10.2	15.8	5.6
IU	9.1	14.2	24.2	10.0
ME	12.7	12.2	27.0	14.8
KR	8.1	11.7	14.3	2.6
Mittelw.	9.6	12.1	20.3	8.2

Patient	1. Tag nach ACTH				2. Tag nach ACTH			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	17.0	25.4	34.6	9.2	11.5	32.2	46.5	14.3
IU	9.2	17.9	24.6	6.7	16.5	41.5	54.7	13.2
ME	12.3	12.0	28.6	16.6	15.9	23.1	35.9	12.8
KR	8.1	19.0	19.3	0.3	8.9	22.7	21.3	- 1.4
Mittelw.	11.6	18.6	26.8	8.2	13.2	29.9	39.6	9.7
Patient	3. Tag nach ACTH				Kontrollwerte nach 3täg. ACTH - Belastung			
	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h	17-Kst mg/24h	17-KGS mg/24h	17-OHCst mg/24h	21-Desoxy mg/24h
PE	18.6	34.7	54.5	19.8	10.0	10.6	19.9	9.3
IU	14.6	40.1	57.2	17.1	11.8	11.8	18.3	6.5
ME	23.4	49.4			16.4	20.7	27.4	6.7
KR	13.4	30.3			13.2	18.3	30.4	12.1
Mittelw.	17.5	38.6	55.8	18.4	12.8	15.3	24.0	8.6

Tabelle 9

	17 - Kst		17 - KGS		17 - OH-Cst		21 - Desoxy	
	mg/24h	%	mg/24h	%	mg/24h	%	mg/24h	%
Ruhe- werte vor A C T H	9,1	100	13.75	100	19.55	100	5.85	100
1. Tag nach A C T H	11.8	132	25.85	187.5	34.4	176	8.7	148
2. Tag nach A C T H	14.65	166	40.1	291	49.4	253.5	9.25	167
3. Tag nach A C T H	16.05	179	39.05	284.5	49.75	254.5	10.8	182.5

Tabelle 10

IV. DISKUSSION DER LITERATUR

Bei intramuskulärer Gabe von A C T H - Depot - Präparaten muß die Art der Bindung und der Vehikel berücksichtigt werden. Dabei unterscheidet sich Zink - A C T H von Gel - A C T H in wesentlichen Punkten. Nach M e r i l l (19) entsprechen 43 E Zink - A C T H etwa 61 E Gel - A C T H . Die Wirkung von Zink - A C T H übertrifft also die der Gel - Präparate, sowohl in der Anstiegshöhe der Plasma - 17 - Hydroxy - Corticosteroide als auch in der Dauer des Cortisol - ansteigs (E i k - N e s (20), M e r i l l , D i R a i m o n d o (21)).

Die Wirkungsdauer der Depot - Präparate, gemessen am Anstieg der Plasmasteroide, wird von G e y e r (22), M e r i l l , B a y l i s s und S t e i n b e c k (23) und G e m z e l l (24) durchschnittlich mit 8 bis 24 Stunden angegeben.

T h o r n (25) fand eine Erhöhung der 17 - Ketosteroide im Urin nach Injektion von Depot - A C T H während 12 bis 24 Stunden. G r e e n e und Mitarb. (26) geben 24 bis 48 Stunden als Grenze der Wirksamkeit von Zink - A C T H an, gemessen am Anstieg der 17 - Ketosteroide im Urin. Nach M e r i l l dauert die gesteigerte Ausscheidung der 17 - Ketosteroide im Urin 24 bis 72 Stunden nach einmaliger Zink - A C T H Gabe. Dieselben Versuche mit Gel - A C T H ergaben dagegen nach 18 Stunden keine erhöhte Ketosteroidausscheidung mehr. F o g g i t t und S t e i n b e c k konnten nach 24 Stunden keinen A C T H - Effekt mehr beobachten. Die Urinausscheidung der 17 - ketogenen Steroide war nach dieser Zeit wieder auf die Normalwerte abgesunken. Auch G o l d und S t a r r (27) sahen nach

Anwendung von Zink - A C T H den größten Anstieg der 17 - ketogenen Steroide in den ersten 12 Stunden. Dieses Verhalten der Harnmetaboliten konnten wir ebenfalls beobachten, nachdem 24 Stunden nach der letzten A C T H - Gabe die Ausgangswerte wieder erreicht waren (vgl. dazu Abb. 5 und Tab. 9)

Die Frage nach der maximal wirksamen Dosis wird sehr unterschiedlich beantwortet. B a y l i s s und S t e i n - b e c k konnten bei verschiedenen Patienten nach 20 und nach 80 E A C T H - Gel keinen signifikanten Unterschied sehen. Bei 20 E A C T H - Gel fanden sie das Maximum der Ausscheidung schon nach 2 bis 4 Stunden. Die Ausgangswerte waren bereits nach 8 Stunden wieder erreicht. Bei 80 E A C T H - Gel konnten sie die höchsten Werte erst nach 4 bis 8 Stunden feststellen.

D e F i l i p p i s und J e n k i n s geben 2 mal 40 E A C T H - Gel p. d. als maximal stimulierende Dosis an, G e y e r 1 mal 60 bis 80 E A C T H , G o l d und S t a r r 30 bis 40 E Zink - A C T H . Dementsprechend schwanken also die im A C T H - Test verwendeten Dosen von 40 E (Zink - A C T H M e r i l l) bis 120 E (B u t t) (28).

Vergleicht man im Schrifttum die maximal erzielten Anstiegswerte der NNR - Metaboliten im Harn nach A C T H - Gabe miteinander, dann findet man die größte Stimulierung der NNR in Untersuchungen von J a y l e und Mitarb. Sie verabreichten an einem Tag 2 mal 40 E Zink - A C T H . Dabei erreichten die 17 - Ketosteroide im Harn +305 % bei Frauen und +244 % bei Männern. Die 17-Hydroxy-Corticosteroide ergaben bei Frauen Werte von +940 % bzw. bei Männern +750 %, jeweils bezogen auf die Ausgangswerte, die +100 % entsprechen.

Ähnliche Werte fand J ø r g e n s e n nach 2 bis 4 Tagen mit Dosen von je 20 E A C T H - Gel innerhalb 4 Tagen. Es erhebt sich nun die Frage, ob eine solch extreme Stimulierung der NNR nötig und erwünscht ist, um die potentielle NNR - Funktionsreserve zu prüfen. Die von J a y l e und Mitarb. und von J ø r g e n - s e n verwendeten Dosen können bei Addison - Patienten nicht als völlig ungefährlich betrachtet werden. J e n k i n s (29) sah bei intravenöser Infusion von 25 E A C T H in 6 Fällen ernste Reaktionen bei Addison - Kranken. Allerdings darf man dabei nicht übersehen, daß dieser Zahl eine Gesamtzahl von mehreren tausend Testen zugrunde liegt. (Leider fehlt in der Arbeit eine Angabe über die Anzahl der untersuchten Addison - Fälle).

Bei den von uns untersuchten Fällen reagiert eine normale NNR auf die wiederholte Stimulierung mit 20 E Zink - A C T H mit einer Hormonausschüttung, die in allen untersuchten Fraktionen erheblich über den von P r u n t y angegebenen Spontanschwankungen lag.

Der am ersten Tag nach 20 E Zink - A C T H erzielte Stimulationseffekt entspricht bezüglich der 17 - ketogenen Steroide dem Wert von G o l d und S t a r r , die 30 E Zink - A C T H verwendet haben. Die Ausscheidung der 17-Hydroxy-Corticosteroide am ersten Tag liegt etwas höher als der von F i l i p p i s und Y o u n g (30) ermittelte Durchschnittswert nach Gabe von 100 E A C T H - Gel.

Der Anstieg der 17 - ketogenen Steroide am zweiten Tage übertrifft noch den von G o l d und S t a r r als maximal angesehenen Wert, den sie nach einer einmaligen Gabe von 40 E Zink - A C T H erzielen konnten. Die

Fraktionierung der Dosis scheint also auch bei einem Zeitintervall von 24 Stunden noch zu einer Erhöhung des Steroidanstiegs zu führen.

Die Frage der maximal möglichen Stimulierung ist also wohl nur für die jeweils verwendete Methode eindeutig zu beantworten.

Welche Störungen der NNR - Funktion lassen sich mit dem potenzierten A C T H - Test erfassen? In erster Linie ist der Test geeignet eine latente NNR - Insuffizienz aufzudecken. Ebenso wird es vielfach gelingen eine Störung im Hypophysenvorderlappen durch Bestimmung der Harnmetaboliten nach mehrmaligen A C T H - Gaben von einer Erkrankung der NNR deutlich zu trennen. Die eindeutige Beantwortung dieser Frage ist für die Therapie oft sehr wichtig. Ferner kennen wir seit der intensiven Behandlung der verschiedensten chronischen Leiden mit Cortison oder den abgeleiteten synthetischen Corticosteroiden eine weitere Störung der NNR - Funktion: die exogen induzierte NNR - Atrophie durch Bremsung der natürlichen A C T H - Inkretion des Hypophysenvorderlappens. Um diesen für den Patienten bedrohlichen Zustand rechtzeitig erkennen zu können, stellt der A C T H - Test ein Verfahren dar, das zu den Routineuntersuchungen in einer Klinik gehören sollte, um die tatsächliche Funktion der NNR zu erfassen. Eine Erweiterung des Testes über 3 bis 4 Tage mit wiederholten Gaben von A C T H ist notwendig, weil damit die sog. "potentielle Funktionsreserve" der NNR erfaßt wird, die mit den bisherigen Methoden nicht bestimmt werden konnte (D e F i l i p p i s , J e n k i n s , B l i s s , L a i d l a w , G e y e r).

VI. Z U S A M M E N F A S S U N G

Bei 25 endokrinologisch gesunden Patienten wurden die Harnsteroidoide nach dreimaliger intramuskulärer Gabe von je 20 E Depot - A C T H p. d. quantitativ bestimmt. Dabei erreichten die gemessenen Werte von Tag zu Tag ein höheres Niveau. Jedoch waren bei der überwiegenden Zahl der Fälle die höchsten Werte am dritten Tag nach A C T H erreicht. Eine weitere Stimulierung bei einem Teil der Fälle am vierten Tag führte zu keinem weiteren Steroidanstieg im Harn. Nach dieser maximalen Stimulation der NNR untersuchten wir die Harnmetaboliten am Tag, nachdem das A C T H - Präparat abgesetzt wurde und fanden so gut wie immer die Ausgangswerte wieder. Das erlaubt den Schluß, daß dieser Test, der die "potentielle Funktionsreserve" der NNR aufdeckt, an ihr keinen Schaden setzt.

Durch ein in die Methode neu eingeführtes Reduktionsverfahren wurde eine weitere Steroidfraktion ermittelt, die gesondert in den Tabellen mit den Meßwerten erscheint. Bei vier Patienten wurde noch der bisher übliche A C T H - Infusionstest ausgeführt und der intramuskulären Applikation von Depot - A C T H gegenübergestellt. Abschließend wird noch darauf hingewiesen, daß dieser Test zur Abgrenzung von inkretorischen Störungen der NNR und des Hypophysenvorderlappens als Routineuntersuchung in Kliniken geeignet ist.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Birke, Diszfalusy, Plantin. J. Clin. Endocr.
No 7, 745 (1958)
2. Renold, A.E., Jenkins, D., Torsham, P.H., and
Thorn g. W.: J. Clin. Endocrin. 12: 763 (1952)
3. Bayliss, R.J.S. and A.W. Steinbeck: Brit. Med. J.
1954, 486
4. Zimmermann, W.: Z. physiol. chem. 233, 257 (1935)
Z. physiol. chem. 245, 47 (1936)
5. Vestergaard P.: Acta endocrin. (Copenh.) 8, 193
1951
6. Norymberski, J.K., Stubbs, R.D., and West, H.F.
Lancet 164, 1953
7. Gunnar Birke, MD, Egon Diczfalusy, M.D. and
Lars-Olof Plantin, Dipl. Ing.: J. of Clin.
Endocrin. and Med. 740 1958
8. Norymberski J. K.: Determination of urinary
corticosteroids, Nature 170:1074, 1952
9. Mogens Jørgensen, Acta endocrin. 26, 438-440
1957
10. Norymberski J. K., Stubbs, R. D., and West H. F.:
Assessment of Adrenocortical activity by essay
of 17-Ketogenic Steroids in Urine, Lancet 1:
1276 1953
11. Appleby, J., Gibson G., Norymberski J. K. and
Stubbs, R. D.: Biochem. J. 60: 453, 1955
12. Appleby, J., Gibson, G., Norymberski, J.K.,
Stubbs, R. D.: Biochem. J. 57: XIV, 1954
13. Christian Hamburger: Acta endocrinol. 9 129-134
1952
14. Mogens Jørgensen, Acta endocrin. 26, 429 (1957)
15. Talbot, N. B., Berman, R. A., Mac. Lachlan, E. A.
J. biol. Chem. 143, 211 (1942)

16. F. Foggitt and A. W. Steinbeck: *Acta endocrin.*
29, 349 (1958)
17. F. T. G. Prunty, M. D. , F. R. C. P.: *British*
Med. J. 1956
18. L. Kalmbach, *Diss. München* 1961
19. Merrill R. C.: *J. of Clin. Endocr. a. M.* 1959
Vol. XIX pp. 711-716
20. Eik - Nes: *The J. of Clin. Endocr. and Metab.*
1958 Vol. XVIII pp. 882-885
21. Di Raimondo, Forsham: *Metabolism* Vol. VII (1958)
pp. 5-24
22. Geyer G.: *Wiener klin. Wochenschr. Jg.* 69 (1957)
155-160
23. Bayliss, Steinbeck: *British Medic. J.* 1954 Vol. VI
pp. 486- 490
24. Gemzell: *Acta endocr.* 14, 205-213 (1953)
25. Thorn G. W. a. others: *New Engl. J. Med.* 248,
232-245, 284-294, 323-337, 369-378, 414-423,
588-601 and 632-640 (1953)
26. Greene R.: *Lancet* 1, 543-545, (1954)
27. Gold E. M., Starr P.: *J. of Clin. Endocr. and*
Met. Vol. 19, 1959 907-920
28. Butt W. R., Kornel L. and Morris R.: *Acta endocr.*
18, 356, 1955
29. Jenkins D., Forsham P., Laidlaw J. C., Reddy W. and
Thorn G. W.: *Am. J. Med.* 18, 3-14, (1955)
30. De Filippis V. and Young J.: *New Engl. J. of Med.*
(1957), 257, 1-6

Abschließend möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. G. Bodechtel für die Überlassung des Themas und die Übernahme des Referates herzlich danken.

Herrn Dozent Dr. K. Schwarz bin ich für die Einführung in die Methodik, die Anregungen zu dieser Arbeit und für ihre Gestaltung zu besonderem Dank-verbunden.

LEBENS LAUF

Am 9. Mai 1932 wurde ich in Ulm an der Donau als Sohn des Friedrich Jenninger, Bankkassier, und seiner Frau Babette Jenninger geb. Mayer, geboren. Nach vier Jahren Grundschule besuchte ich ab dem elften Lebensjahr die Schubart-Oberschule in Ulm, an der ich 1952 die Reifeprüfung mit Erfolg ablegte.

Bis zum Studienbeginn war ich als Laborant bei den Heidelberger Portland Zement Werken im Werk Schelllingen ein Jahr lang tätig. Danach arbeitete ich sechs Monate als Verwaltungsangestellter bei der Stadtverwaltung Ulm. Ab Wintersemester 1953/54 studierte ich in München an der Ludwig-Maximilian-Universität Medizin. Am 14. Dezember 1960 legte ich dort die ärztliche Prüfung mit Erfolg ab.

An der II. Medizinischen Klinik der Universität München begann ich im Sommer 1958 mit meinen Untersuchungen für die vorliegende Doktor-Dissertation.

